

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/415, 31/42 C07D 487/04, 498/04 // (C07D 487/04 C07D 235:00, 209:00) (C07D 498/04, 263:00, 209:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/16207 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Oktober 1992 (01.10.92)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00558 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 1992 (13.03.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 08 395.4 15. März 1991 (15.03.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KÖNIG, Bernhard [DE/DE]; Dürrbergstr. 28, D-8137 Berg (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Stiftsbogen 64, D-8000 München 70 (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). SCHÄFER, Wolfgang [DE/DE]; Feldbergstr. 60, D-6800 Mannheim 1 (DE). POLL, Thomas [DE/DE]; Gambrinusstr. 4 A, D-6800 Mannheim 31 (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00558 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 1992 (13.03.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 08 395.4 15. März 1991 (15.03.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KÖNIG, Bernhard [DE/DE]; Dürrbergstr. 28, D-8137 Berg (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Stiftsbogen 64, D-8000 München 70 (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). SCHÄFER, Wolfgang [DE/DE]; Feldbergstr. 60, D-6800 Mannheim 1 (DE). POLL, Thomas [DE/DE]; Gambrinusstr. 4 A, D-6800 Mannheim 31 (DE).	(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00558 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 1992 (13.03.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 08 395.4 15. März 1991 (15.03.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KÖNIG, Bernhard [DE/DE]; Dürrbergstr. 28, D-8137 Berg (DE). LESER, Ulrike [DE/DE]; Stiftsbogen 64, D-8000 München 70 (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). SCHÄFER, Wolfgang [DE/DE]; Feldbergstr. 60, D-6800 Mannheim 1 (DE). POLL, Thomas [DE/DE]; Gambrinusstr. 4 A, D-6800 Mannheim 31 (DE).	(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: USE OF OXAZOLO-[2,3-a]ISOINDOLE AND IMIDAZO[2,1-a]ISOINDOLE DERIVATIVES AS ANTIVIRAL DRUGS, AND NEW OXAZOLO[2,3-a]ISOINDOLE DERIVATIVES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON OXAZOLO-[2,3-a]ISOINDOL- UND IMIDAZO[2,1-a]ISOINDOL-DERIVATEN ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL SOWIE NEUE OXAZOLO[2,3-a]ISOINDOL-DERIVATEN				
<div style="position: absolute; right: 0; top: 50%; transform: translateY(-50%); font-weight: bold;">(I)</div>				
(57) Abstract <p>The invention concerns the use of oxazolo-[2,3-a]isoindole and iminazo[2,1-a]isoindole derivatives as antiviral drugs, as well as optically active derivatives, new oxazolo-[2,3-a]isoindole derivatives, a method for preparing them and drugs containing these compounds. In particular, the subject matter of the invention is the use of oxazolo-[2,3-a]isoindole and imidazo[2,1-a]isoindole derivatives of general formula (I) to produce antiviral drugs. In formula (I), X stands for an oxygen atom or a sulphur atom, the imino group = NH or a = N-C₁-C₅ alkylimino group, Y stands for an oxygen atom or the group NR⁷, wherein R⁷ is a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl residue or a C₁-C₆ acyl residue, R is a hydrogen atom, a straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic residue containing 1-9 carbon atoms, possibly substituted by phenyl, or a phenyl ring possibly substituted one or more times, or a carbocyclic or heterocyclic ring, R¹ and R² stand for a hydrogen atom, a straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic residue with 1 to 6 carbon atoms, R³-R⁶ stand for hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylmercapto, amino, C₁-C₆ alkylamino, di-C₁-C₆ alkylamino, halogen, cyano, hydroxy, carboxy, aminocarbonyl, substituted aminocarbonyl or C₁-C₆ alkoxycarbonyl. The invention also concerns their tautomers, enantiomers, diastereomers and physiologically acceptable salts.</p>				

(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivaten als antivirale Arzneimittel sowie neue optisch aktive Derivate sowie neue Oxazolo[2,3-a]isoindol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivate der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung, wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Iminogruppe =NH oder eine =N-C₁-C₅-Alkyliminogruppe sein kann, Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe NR⁷ sein kann, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Acylrest bedeutet, R ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist, oder einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring darstellt, R¹, R² ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen, R³-R⁶ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxy, Aminocarbonyl, substituiertes Aminocarbonyl oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl bedeutet, sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Verwendung von Oxazolo-[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]-
isoindol-Derivaten als antivirale Arzneimittel sowie neue
Oxazolo[2,3-a]isoindol-Derivaten

Die vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivaten als antivirale Arzneimittel sowie neue optisch aktive Derivate und neue Oxazolo[2,3-a]isoindol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Verwendung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivaten als Arzneimittel ist in mehreren Publikationen beschrieben. So werden Derivate dieser Substanzklassen in J.Org.Chem. 55, 3088, 1990 als Inhibitoren der gamma-Butyrobetain-hydroxylase beschrieben. Weiterhin sind folgende pharmakologische Wirkungen beschrieben:

- a) Appetit Suppressor Wirkung in US 3,994,920 und US 3,935,218,
- b) Behandlung von Gastritis in US 3,966,955,
- c) Antidepressive Wirkung in US 3,935,218, US 3,900,494, US 3,898,226, US 3,898,231, US 3,885,037, US 3,867,394, US 3,867,394 und US 3,763,178,
- d) Diuretische Wirkung in US 3,935,218, US 3,898,226, US 3,898,231, US 3,885,037 und US 3,867,394,

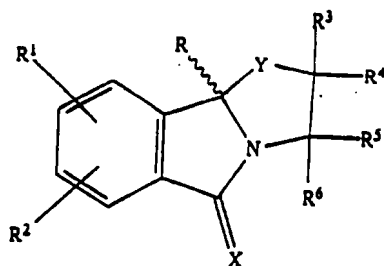
- e) Antihyperglycemische Wirkung in US 3,928,597,
- f) Anorexische Wirkung in US 3,898,226, US 3,898,231 und US 3,885,037,
- g) Antiinflammatorische Wirkung in CH 480350 und US 3,408,350,
- h) Analgetische Wirkung in CH 480,350, CH 482,697, CH 481,124 und CH 481,123,
- i) Blutdrucksenkende Wirkung in CH 480,350, CH 481,124 und CH 481,123
- j) Spasmolytische Wirkung in CH 480,350, CH 481,124 und CH 481,123,
- k) Tranquilizer und sedative Wirkung in CH 480,350 und CH 481,123,
- l) Antitussive Wirkung in CH 480,350, CH 481,124 und CH 481,123 und
- m) Rheumatische Wirkung in CH 482,697.

Die Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivate der allgemeinen Formel I besitzen teilweise auch ein gewisses Potential als Zwischenprodukte zur Herstellung von strukturell ähnlichen Verbindungsklassen. Diese Zwischenprodukte sind beschrieben in CS 201,499; Aust. J.Chem., 35, 2307, 1982; US 4,018,765; GB 1,225,411; US 3,925,359; US 3,929,766; US 3,910,947; US 3,905,994; J. Med. Chem. 18, 177, 1975; J. Org. Chem. 40, 382, 1975; DE 1,795,785; GB 1,322,339; US 3,663,532; GB 1,258,946; FR 7457; DE 2,106,694; GB 1,225,411; GB 1,232,469; GB 1,225,413; FR 1,580,180; FR 1,580,184; FR 1,571,331; US 3,454,592; US 3,441,572;

ZA 6,801,724; J. Org. Chem. 34, 1720, 1969; ZA 6,801,872;
US 3,379,733.

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist u.a. beschrieben in J. Heterocycl. Chem. 26, 1441, 1989; Gazz. Chim. Ital. 155 (12, Pt.B), 653, 1985; Bull. Soc. Chim. Belg. 95, 197, 1986; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 809, 1985; J. Org. Chem. 45, 4049, 1980; US 3,867,401; DE 2,332,232; US 3,657,221; US 3,507,863; GB 1,059,175; J. Org. Chem. 34, 165, 1969; US 3,403,164; J. Org. Chem. 33, 2874, 1968; US 3,336,306; US 3,334,113; NL 6,613,264; J. Org. Chem. 32, 2180, 1967; J. Org. Chem. 32, 2185, 1967 und Belg. 659,530.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Oxazolo[2,3-a]-isoindol- und Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivate der allgemeinen Formel I



(I),

zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung,
wobei

- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Iminogruppe =NH oder eine =N-C₁-C₅-Alkyliminogruppe sein kann,
- Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe NR⁷ sein kann, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Acylrest bedeutet,
- R ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9

C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl- oder C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkylrest bedeutet, oder

einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyloxy, Phenylmercapto, Phenyloxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl, oder

einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind,

- R¹ ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl-, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,
- R² die gleiche Bedeutung hat wie R¹, wobei die Reste R¹ und R² unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,
- R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl,

Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonyl bedeutet,

R⁴, R⁵, R⁶ die gleiche Bedeutung wie R³ haben, wobei die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

Für den Fall, daß Y ein Sauerstoffatom ist und R¹ und R² nicht gleichzeitig Wasserstoffatome bedeuten, handelt es sich um neue Oxazolo-[2,3-a]isoindol-Derivate, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

Die Verbindungen der Formel I sind bisher nur in Form ihrer Racemate bekannt. Es hat sich nun gezeigt, daß die optisch aktiven Derivate eine höhere Wirksamkeit besitzen als die entsprechenden racemischen Gemische, so daß die vorliegende Erfindung sich auch auf die neuen R- und S-Enantiomeren bezieht.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere eignen sie sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z.B. das Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papilloma-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV-I und II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 und -2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden, generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine ausgeprägte antivirale Wirkung und eignen sich insbesondere zur Behandlung von viralen bzw. retro-viralen Infektionen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir^R, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431). Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Es konnte nun nachgewiesen werden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren auf der Stufe der virusspezifischen DNA- bzw. RNA-Transkription hemmen. Die Substanzen können über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773 1987).

Da ein sehr großer Bedarf an Chemotherapeutica besteht, die möglichst spezifisch mit retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne die normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen, könnten die

genannten Verbindungen vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Die Trennung der Racemate in die Enantiomeren kann analytisch, semipräparativ und präparativ chromatographisch auf geeigneten optisch aktiven Phasen mit gängigen Elutionsmitteln durchgeführt werden.

Als optisch aktive Phasen eignen sich beispielsweise optisch aktive Polyacrylamide oder Polymethacrylamide, z.T. auch an Kieselgel (z.B. ChiraSpher (R) von Merck, Chiralpak (R) OT/OP von Baker), Celluloseester/-carbamate (z.B. Chiracel (R) OB/OY von Baker/Daicel), Phasen auf Cyclodextrin- oder Kronenetherbasis (z.B. Crownpak (R) von Daicel) oder mikrokristallines Celluloseetriacetat (Merck).

Ein aliphatischer Rest bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit 1-9, vorzugsweise 2-7 Kohlenstoffatomen, wie z.B. der Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest. Als ungesättigte Reste kommen C₂-C₇-Alkenyl- und Alkynylreste in Frage, bevorzugt C₂-C₅, wie z.B. der Allyl-, Dimethylallyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Pentenyl- oder Propinylrest.

Ein aliphatischer Rest, der durch Phenyl substituiert sein kann, ist insbesondere eine Phenyl-C₁-C₆-alkylgruppe, wie z.B. der Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl- oder Phenylbutylrest.

Bedeutet R einen Phenylring, so kann dieser ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein. Die Substituenten können unabhängig voneinander in o-, m- oder p-Stellung stehen.

Ein carbocyclischer Ring mit 7-15 C-Atomen kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und pro Ring jeweils 5 oder 6 C-Atome aufweisen. Dieser Ring kann gesättigt, ungesättigt, teilweise

gesättigt oder aromatisch sein. Beispielhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: der Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Indanyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C₃-C₇-Cycloalkyl- oder C₅-C₈-Cycloalkenylgruppe.

Die heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ringsysteme enthalten pro Ringsystem 5 oder 6 Kohlenstoffatome, wobei 1-4 bzw. 1-5 C-Atome durch die Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff ersetzt sein können. Die Ringsysteme können aromatisch, partiell oder vollständig hydriert sein. Beispielhaft genannt seien die folgenden Ringsysteme: das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-, Benztriazol-, Chromen-, Phthalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylenedioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin- oder Purinsystem, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können.

R bedeutet bevorzugt unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen. Bevorzugt enthalten die zuvor genannten "Alkyl"-teile in den jeweiligen Definitionen bis zu 4, insbesondere bis zu 3 C-Atome.

Carbocyclische Ringe sind bevorzugt Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Fluorenyl, Acenaphthylenyl, Phenanthrenyl, Norbornyl, Adamantyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl.

Heterocyclische Ringsysteme sind bevorzugt Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Triazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Cumaron, Thionaphthen, Benzimidazol, Chinazolin, Methylendioxybenzol, Ethylendioxybenzol, Carbazol, Acridin und Phenothiazin.

Für die Reste R^1 und R^2 sind Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylmercapto, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Cyano und Azido bevorzugt, wobei die "Alkyl"-teile in den zuvor genannten Definitionen bevorzugt bis zu 4, insbesondere bis zu 3 C-Atome enthalten.

Bevorzugte Substituenten für R^3 , R^4 , R^5 und R^6 sind Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylmercapto, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Halogen, Cyano und Hydroxy, wobei die "Alkyl"-teile in den zuvor genannten Definitionen bevorzugt bis zu 4, insbesondere bis zu 3 C-Atome enthalten.

X ist bevorzugt Sauerstoff oder Schwefel. Unter Halogen ist allgemein Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen, bevorzugt Fluor, Chlor und Brom.

Y ist bevorzugt Sauerstoff oder $-NR^7$, wobei für R^7 Wasserstoff oder der C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Acylrest in Frage kommt. Unter Acylrest versteht man insbesondere den C_1 - C_6 -Alkylcarbonylrest. Bevorzugt enthalten die "Alkyl"-teile bis zu 4, insbesondere bis zu 3 C-Atome.

Besonders bevorzugte Reste für R sind C_3 - C_5 -Alkyl, Phenyl, durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Halogen, mono- oder disubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indanyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl, Chinolinyl.

Für R^1 und R^2 sind unabhängig voneinander besonders bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxy,

Ethoxy, und Halogen, wobei Chlor und Brom für Halogen besonders bevorzugt sind.

Für R^3 , R^4 , R^5 und R^6 sind Aminocarbonyl, Methyl, Ethyl und Isopropyl besonders bevorzugt.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R, R^1 , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben und R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy sind, wobei R^2 bis R^6 vor allem Wasserstoff darstellen.

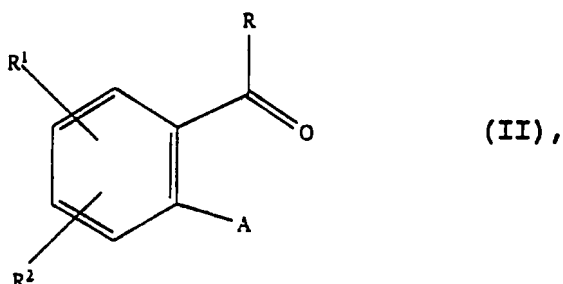
Die Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen oder von durch diese verursachten Erkrankungen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Zur Herstellung von physiologisch verträglichen Salzen werden Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe tragen, mit anorganischen oder organischen Säuren umgesetzt, wie z.B. mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure oder Maleinsäure, und die Säureadditionssalze isoliert. Enthalten die Verbindungen der Formel I eine Säuregruppe, so erhält man die physiologisch verträglichen Salze durch Umsetzung mit Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Calciumhydroxid, oder mit anderen basischen Gruppen, wie Aminen, z.B. Triethylamin.

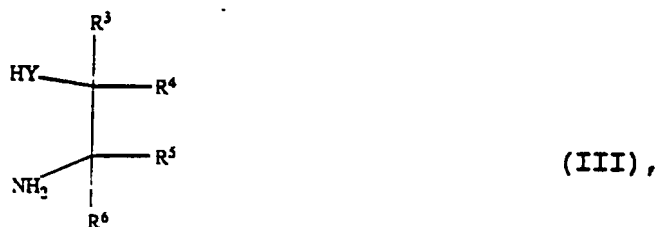
Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I werden dadurch hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel I mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen mischt und zu Arzneiformen, wie z. B. Tabletten, Dragées, Kapseln oder Lösungen verarbeitet. Diese Arzneiformen werden zu verkaufsfertigen Verpackungseinheiten konfektioniert, und mit einem entsprechenden Hinweis, z. B. in Form eines Beipackzettels oder eines Verpackungsaufdruckes, versehen, aus dem die Verwendung zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen bzw. von durch diese Infektionen bedingten Erkrankungen hervorgeht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt, indem man gegebenenfalls substituierte Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel II



in der R, R¹, und R² die oben angegebene Bedeutung haben und A gleich -COOH oder C=N ist, mit substituiertem oder unsubstituiertem Ethanolamin oder Ethylendiamin der allgemeinen Formel III



in der Y, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I nachträglich umwandelt und anschließend chromatographisch bzw. durch Umkristallisation reinigt. Racemate können durch Chromatographie an geeigneten optisch aktiven Phasen, z.B. Cellulosetriacetat, in die Antipoden getrennt werden.

Die nachträglichen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I betreffen die Herstellung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- oder Imidazo[2,1-a]isoindol-Derivaten mit X=S oder N-Alkylimino. Verbindungen mit X=S werden hergestellt durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, mit schwefelgruppenübertragenden Verbindungen, wie z.B. Lawesson's Reagenz. Verbindungen mit X = N-Alkylimino werden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden Iminoverbindungen der allgemeinen Formel I mit Alkylaminen nach an sich bekannten Methoden.

Die Benzoessäurederivate der allgemeinen Formel II sind ebenfalls literaturbekannt und werden z.B. durch Friedel-Crafts-Acylierung von substituiertem oder unsubstituiertem Phthalsäureanhydrid mit gegebenenfalls substituierten Arenen in Gegenwart einer Lewis-Säure (z.B. Aluminiumchlorid) oder durch Reaktion von Grignardreagenzien der allgemeinen Formel IV

R-MgBr

(IV),

in der R mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung hat, mit Phthalsäureanhydrid, das gegebenenfalls substituiert ist, in geeigneten inerten Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen hergestellt.

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch der im Stand der Technik genannten Patentanmeldungen bzw. Literaturstellen entnommen werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage, die als

racemischen Gemische oder in optisch aktiver Form bzw. als reine R- und S-Enantiomeren vorliegen können.

Verbindungen der Formel I, in der Y ein Sauerstoffatom bedeutet, sind insbesondere die folgenden:

1. 8,9b-Dimethyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
2. 8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
3. 8-Fluor-9b-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
4. 8-Chlor-9b-(3-methylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
5. 3-Methyl-9b-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
6. 9b-(2,3-Dimethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
7. 8-Chlor-9b-(3,4-dimethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
8. 2-Ethyl-9b-(2,5-Dimethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
9. 8-Chlor-9b-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
10. 6-Methoxy-9b-(4-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
11. 9b-(4-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
12. 8-Chlor-9b-(3-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
13. 7-Methylmercapto-9b-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
14. 9-Methyl-9b-(3-methoxyphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
15. 8-Fluor-9b-(3-fluorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on

16. 9b-(4-Chlorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
17. 8-Methyl-9b-(3-methylsulfonylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
18. 8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on-1-oxid
19. 8-Chlor-9b-benzyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
20. 2,2,-Dimethyl-9b-phenethyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
21. 9b-(3-Methylmercaptophenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
22. 9b-(3-Methylaminophenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
23. 9b-(3-Azidophenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
24. 8-Methyl-9b-allyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
25. 8-Chlor-9b-(3,5-dimethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
26. 8-Methyl-9b-(1-naphthyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
27. 9b-(Anthracen-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
28. 9b-(Anthracen-9-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
29. 9b-(Inden-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
30. 9b-(Inden-3-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
31. 9b-(Inden-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
32. 9b-(Phenanthren-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
33. 9b-(Phenanthren-9-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on

34. 9b-(Cyclohexen-3-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
35. 9b-(2-Furyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
36. 9b-(3-Furyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
37. 9b-(2-Thienyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
38. 9b-(3-Thienyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
39. 9b-(Pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
40. 9b-(Thiazol-2-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
41. 9b-(Thiazol-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
42. 9b-(Indol-3-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
43. 9b-(Indol-7-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
44. 9b-(Chinolin-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
45. 9b-(Chinolin-5-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
46. 9b-(Benzimidazol-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
47. 9b-(Carbazol-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
48. 9b-(Carbazol-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
49. 9b-(Phenothiazin-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
50. 9b-(Phenothiazin-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
51. 9b-(4-Chinazolin-4-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on

52. 8-Chlor-9b-(inden-3-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
53. 8-Methyl-9b-(isochinolin-1-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion
54. 9-Methoxy-9b-(1-naphthyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on
55. 9b-(Cumaron-3-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on

Verbindungen der Formel I, in der Y die Gruppe -NR⁷ bedeutet, sind insbesondere die folgenden:

1. 8,9b-Dimethyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
2. 8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
3. 8-Fluor-9b-(4-methylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
4. 8-Chlor-9b-(3-methylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
5. 3-Methyl-9b-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
6. 9b-(2,3-Dimethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
7. 8-Chlor-9b-(3,4-dimethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
8. 2-Ethyl-9b-(2,5-Dimethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
9. 8-Chlor-9b-(3-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
10. 6-Methoxy-9b-(4-trifluormethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
11. 9b-(4-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion

12. 8-Chlor-9b-(3-hydroxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
13. 7-Methylmercapto-9b-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
14. 9-Methyl-9b-(3-methoxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
15. 8-Fluor-9b-(3-fluorphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
16. 9b-(4-Chlorphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
17. 8-Methyl-9b-(3-methylsulfonylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
18. 8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on-1-oxid
19. 8-Chlor-9b-benzyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
20. 2,2,-Dimethyl-9b-phenethyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
21. 9b-(3-Methylmercaptophenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
22. 9b-(3-Methylaminophenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
23. 9b-(3-Azidophenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
24. 8-Methyl-9b-allyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
25. 8-Chlor-9b-(3,5-dimethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
26. 8-Methyl-9b-(1-napthyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
27. 9b-(Anthracen-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
28. 9b-(Anthracen-9-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
29. 9b-(Inden-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

30. 9b-(Inden-3-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
31. 9b-(Inden-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
32. 9b-(Phenanthren-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
33. 9b-(Phenanthren-9-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
34. 9b-(Cyclohexen-3-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
35. 9b-(2-Furyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
36. 9b-(3-Furyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
37. 9b-(2-Thienyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
38. 9b-(3-Thienyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
39. 9b-(Pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
40. 9b-(Thiazol-2-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
41. 9b-(Thiazol-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
42. 9b-(Indol-3-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
43. 9b-(Indol-7-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
44. 9b-(Chinolin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
45. 9b-(Chinolin-5-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
46. 9b-(Benzimidazol-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
47. 9b-(Carbazol-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

48. 9b-(Carbazol-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
49. 9b-(Phenothiazin-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
50. 9b-(Phenothiazin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
51. 9b-(4-Chinazolin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
52. 8-Chlor-9b-(inden-3-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
53. 8-Methyl-9b-(isochinolin-1-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-thion
54. 9-Methoxy-9b-(1-naphthyl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on
55. 9b-(Cumaron-3-yl)-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

Beispiel 1

9b-(1-Naphthyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on

2.76 g (10 mmol) 2-(1-Naphthoyl)benzoesäure wurden in 100 ml Xylol gelöst und nach Zugabe von 1.22 g (20 mmol) Ethanolamin sowie einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 1 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 2.1 g (70 % d.Th.), Schmp. 144-146°C.

Die verwendete 2-(1-Naphthoyl)benzoesäure wurde durch langsames Zutropfen von 1-Naphthylmagnesiumbromid in Ether/Toluol 4/1 bei -10°C zu einer Lösung von Phthalsäureanhydrid in Toluol, nach 2-stündigem Nachrühren Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung, Extraktion mit Essigester, Ausschütteln der Essigesterphase mit

2 N Sodalösung und erneuter Extraktion der angesäuerten Soda-
phase mit Essigester hergestellt. Ausbeute nach Umkristallisa-
tion aus Ethanol 64 % d.Th., Schmp. 170°C.

Analog zu Bsp. 1 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- 1.1 9b-(Anthracen-9-yl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-
5(9bH)-on; Schmp. 205-206° C; Ausbeute 45 %.
aus 2-(9-Anthracenoyl)benzoesäure und Ethanolamin
- 1.2 7,8-Dichlor-9b-(1-naphthyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-
a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 165-172° C; Ausbeute: 45 %.
aus 4,5-Dichlor-2-benzoylbenzoesäure und Ethanolamin
- 1.3 9b-(2-Thienyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-
on; Schmp. 101-104°C,
aus 2-(2-Thienoyl)benzoesäure und Ethanolamin (64 %
Ausb.)
- 1.4 9b-(2-Furyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(2-Furoyl)benzoesäure und Ethanolamin
- 1.5 8-Methoxy-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5-
(9bH)-on;
aus 4-Methoxy-2-benzoylbenzoesäure und Ethanolamin
- 1.6 8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-
5(9bH)-on; Schmp. 112-114°C,
aus 4-Chlor-2-benzoylbenzoesäure und Ethanolamin (58 %
Ausb.).
- 1.7 8-Methyl-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-
5(9bH)-on; Schmp. 103-104° C; Ausbeute 60 %.
aus 4-Methyl-2-benzoylbenzoesäure und Ethanolamin

- 1.8 8-Trifluormethyl-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-on;
aus 4-Trifluormethyl-2-benzoylbenzoesäure und Ethanolamin
- 1.9 9b-(4-Pyridyl)-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 115-118°C,
aus 2-(4-Pyridoyl)benzoesäure und Ethanolamin (62 % Ausb.)
- 1.10 9b-Methyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
Öl; Ausbeute 61 %.
aus 2-Acetylbenzoesäure und Ethanolamin.
- 1.11 9b-Butyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
Öl; Ausbeute 53 %.
aus 2-Butyrylbenzoesäure und Ethanolamin
- 1.12 9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
Schmp. 148-150°C,
aus 2-Benzoylbenzoesäure und Ethanolamin (75 % Ausb.).
- 1.13 9b-(4-Fluorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 103-104° C; Ausbeute 64 %.
aus (4-Fluorbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.14 9b-(3-Methylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 79-85° C; Ausbeute 45 %.
aus 2-(3-Methylbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.15 9b-(3-Chlorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 95-96° C; Ausbeute 72 %.
aus 2-(3-Chlorbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.16 9b-(3-Methoxyphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 120-121° C; Ausbeute 62 %.
aus 2-(3-Methoxybenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.

- 1.17 9b-(3-Trifluorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 97-98° C; Ausbeute 46 %.
aus 2-(3-Trifluorbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.18 9b-(3,5-Dimethylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(3,5-Dimethylbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.19 9b-(3,5-Dichlorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 158-159° C; Ausbeute 70 %.
aus 2-(3,5-Dichlorbenzoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.20 9b-(4-Indanyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 153-157° C; Ausbeute 39 %.
aus 2-(4-Indanoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.21 9b-(5-Tetralinyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(5-Tetralinoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.22 9b-(2-Benzothiophenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(2-Benzothiophenoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.23 9b-(2-Benzofuranyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(2-Benzofuranoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.24 9b-(3-Indolyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on; Schmp. 210-213° C; Ausbeute 39 %.
aus 2-(3-Indoloyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.25 9b-(4-Chinolinyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(4-Chinolinoyl)benzoesäure und Ethanolamin.

- 1.26 9b-(1-Isochinolinyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on;
aus 2-(1-Isochinolinoyl)benzoesäure und Ethanolamin.
- 1.27 9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-imin,;
Schmp. 109-111° C; Ausbeute 47 %.
aus 2-Benzoyl-benzonitril und Ethanolamin.
- 1.28 9b-Phenyl-3-isopropyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-on; Öl,
20
[α]_D = + 248,7 (CHCl₃)
aus 2-Benzoylbenzoesäure und S-(+)-Valinol (73 % Ausb.).
- 1.29 (+)-und(-)-9b-Phenyl-2-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-on;
20
Smp. 147°C, [α]_D = + 137 (CHCl₃) bzw.
20
Smp. 154°C, [α]_D = - 263 (CHCl₃),
aus 2-Benzoylbenzoesäure und R-(-)-1-Amino-2-propanol nach
Trennung an Cellulosetriacetat mit Methanol/Wasser 7:3.
- 1.30 (+)-und(-)-9b-Phenyl-2-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-on;

20
Smp. 154°C, $[\alpha]_D^{20} = + 261,1$ (CHCl₃) bzw.

20
Smp. 147°C, $[\alpha]_D^{20} = - 137$ (CHCl₃),

aus 2-Benzoylbenzoesäure und S-(+)-1-Amino-2-propanol nach
Trennung an RP 18 mit Methanol/Wasser 6:4.

1.31 9b-Phenyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-
5-(9bH)-on;

Smp. 76°C,

aus 2-Benzoylbenzoesäure und (+/-)-2-Amino-3-butanol

1.32 (+)-9b-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-
5-(9bH)-on;

20
Smp. 140-141°C, $[\alpha]_D^{20} = + 313,3$ (CHCl₃),

aus 2-Benzoylbenzoesäure und S-(+)-2-Amino-1-propanol

1.33 (-)-9b-Phenyl-3-methyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-
5-(9bH)-on;

20
Smp. 142-143°C, $[\alpha]_D^{20} = - 318,5$ (CHCl₃),

aus 2-Benzoylbenzoesäure und R-(-)-2-Amino-1-propanol

1.34 9b-Phenyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-
5-(9bH)-on;

Smp. 149°C

aus 2-Benzoylbenzoesäure und 3-Amino-2-methyl-2-propanol
(85 % Ausb.).

1.35 (+)-9b-Phenyl-3-methoxycarbonyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-on;

Smp.

aus 2-Benzoylbenzoesäure und L-Serinmethylester

1.36 9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-imin,;
aus 2-Benzoyl-benzonitril und Ethanolamin.

Beispiel 2

9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-thion

1.9 g (7.5 mmol) 9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindolin-5(9bH)-on (Bsp. 1.12) in 100 ml abs. Dioxan wurden mit 3.8 g (9.4 mmol) Lawesson's-Reagenz [2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid] versetzt und 5 h bei 60°C gerührt (DC-Kontrolle).

Nach dem Abkühlen wurde von Niederschlag abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie mit Heptan/Methylethylketon 6/1 als Eluens gereinigt.

Beispiel 3

Enantiomerentrennung von rac-8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on (Bsp. 1.6) an
Celluloseetriacetat

Für die Trennung der Antipoden wurden 200 mg des Racemats in 15 ml Ethanol gelöst, auf eine Säule mit 50 mm Innendurchmesser und 300 mm Länge (entsprechend 250 g Celluloseetriacetat, 15-25 Korngröße, Merck 16326) aufgegeben und mit Ethanol eluiert (Fluß 7.5 ml/min, ca. 1.5 bar).

	Peak I	Peak II
UV-Detektion [nm]:	254	254
20 *		
[α] D	: + 114.8	- 115.2
Schmp.	[°C] : 89-91	89-91

Die Enantiomeren wurden aus Ethanol umkristallisiert.

* Enantiomerenreinheit nach HPLC jeweils >99.6 % ee

Beispiel 4

9b-Phenyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

5.0 g (22 mmol) 2-Benzoylbenzoesäure wurden in 100 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 6.6 g (110 mmol) Ethylendiamin sowie einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure 12 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 3.5 g (63 % d.Th.), Schmp. 152-154°C.

Beispiel 5

1-Acetyl-9b-phenyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

1 g (4 mmol) der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung wurden mit 10 ml Essigsäureanhydrid 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Wasser, saugt den ausgefallenen Rückstand ab und

wäscht die Kristalle mit Ether. Ausbeute: 1.1 g (92 % d.Th.), Schmp. 171-173°C.

Beispiel 6

1-Methyl-9b-phenyl-2,3-dihydroimidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on

1 g (4 mmol) der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung wurde in 5 ml DMF gelöst und mit 0.5 ml Methyljodid und 0.13 g NaH (100proz.) versetzt. Nach vierstündigem Rühren wurde nochmals 0.5 ml Methyljodid und 0.13 g NaH (100proz.) zugesetzt. Nach weiteren 2 h wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel:Essigester/Isohexan, 1:2) konzipiert man die gewünschten Fraktionen und kristallisiert den Rückstand aus Isohexan und einigen Tropfen Ethanol. Ausbeute:0.59 g (56 % d.Th.), Schmp. 119-121°C.

Beispiel 7

Hemmung der HIV Reversen Transkriptase (RT) durch Derivate des 9b-Phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on und das 9b-Phenyl-2,3-dihydro-imidazo-[2,1-a]isoindol-5(9bH)-on.

Das Screeningtestsystem beinhaltet die gereinigte RT aus HIV-1, die durch gentechnologische Methoden in E. coli exprimiert wurde, sowie die Komponenten des Initiationskomplexes, wie die in-vitro-Transkripte des HIV-LTR's mit der benachbarten Primer Binding Site als Template und einem zur Primer Binding Site komplementären 18mer Oligonukleotid als Primer. Gemessen wurde

der [^3H]-Thymidin-5'-triphosphat-Einbau durch Auszählen im β -Counter. In der folgenden Tabelle wird für die untersuchten Verbindungen der IC_{50} -Wert angegeben. Dieser Wert entspricht derjenigen Konzentration der Testsubstanz, die eine Hemmung der Reversen Transkriptase Aktivität um 50% bewirkt.

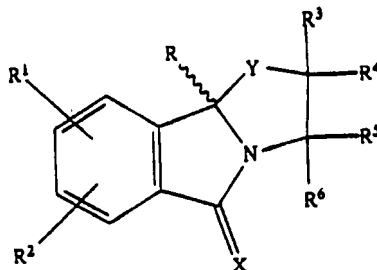
Ergebnisse:

Substanz	Hemmung der HIV-RT $\text{IC}_{50}[\text{M}]$
9b-Phenyl-2,3-dihydro-oxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on	6.1×10^{-6}
7,8-Dichlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3,-a]isoindol-5(9bH)-on	14.1×10^{-6}
9b-(1-Naphthyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3,-a]isoindol-5(9bH)-on	1.8×10^{-6}
9b-(3-Methylphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3,-a]isoindol-5(9bH)-on	7.9×10^{-6}

Substanz	Hemmung der HIV-RT IC ₅₀ [M]
8-Chlor-9b-phenyl-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]-isoindol-5(9bH)-on	5.7×10^{-6}
9b-(3-Chlorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on	2.1×10^{-6}
9b-(3,5-Dichlorphenyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on	2.2×10^{-6}
9b-(3-Indolyl)-2,3-dihydrooxazolo-[2,3-a]isoindol-5(9bH)-on	7.3×10^{-6}

Patentansprüche

1. Verwendung von Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]-isoindol-Derivate der allgemeinen Formel I



(I),

zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung, wobei

- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Iminogruppe =NH oder eine =N-C₁-C₅-Alkyliminogruppe sein kann,
- Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe NR⁷ sein kann, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Acylrest bedeutet,
- R ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl- oder C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkylrest bedeutet, oder einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-

Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkinylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkyl-amino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, Benzyl-oxy, Phenylmercapto, Phenyl-oxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl, oder

einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Hetero-atome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind,

R¹ ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfon-amido, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,

R² die gleiche Bedeutung hat wie R¹, wobei die Reste R¹ und R² unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonyl bedeutet,

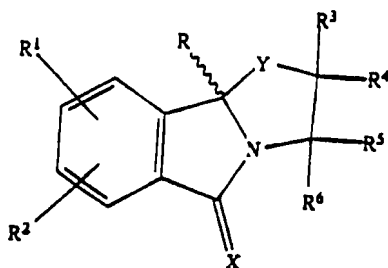
R⁴, R⁵, R⁶ die gleiche Bedeutung wie R³ haben, wobei die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Flourenyl-, Indenyl-, Indanyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C₃-C₇-Cycloalkyl- oder C₅-C₈-Cycloalkenylgruppe, wobei diese partiell hydriert oder vollständig hydriert sein können.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ring bedeutet, ausgewählt aus der Gruppe Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Triazinyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Furazanyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Indolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Cumaronyl-, Thionaphthenyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Benztriazolyl-, Chromenyl-, Phthalazinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Methylendioxybenzolyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Phenoxazinyl-, Phenothiazinyl-, Phenazinyl- oder Puringruppe, wobei die Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

- Y ein Sauerstoffatom oder -NR⁷ bedeutet, wobei R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Acylrest sein kann, und
- R unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Amino, Hydroxy, Nitro, Azido, Trifluormethyl, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
- Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Indenyl, Fluorenyl, Acenaphthylenyl, Phenanthrenyl, Norbornyl, Adamantyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl bedeutet, oder
- Pyrrolyl, Imidazolyl, Furanyl, Thiophenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Triazinyl, Indolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cumaronyl, Thionaphthenyl, Benzimidazolyl, Chinazolinyl, Methylendioxybenzolyl, Ethylenedioxybenzolyl, Carbazolyl, Acridinyl oder Phenothiazinyl bedeutet, und
- R¹ und R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Amino, Halogen, Hydroxy, Cyano und Azido bedeutet,
- R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Halogen, Cyano und Hydroxy bedeuten.

5. Oxazolo[2,3-a]-isoindol-Derivate der allgemeinen Formel I



(I),

in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Iminogruppe =NH oder eine =N-C₁-C₅-Alkyliminogruppe sein kann,

Y ein Sauerstoffatom bedeutet,

R ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl- oder C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkylrest bedeutet, oder

einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyl-oxy, Phenylmercapto, Phenyl-oxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl, oder

einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-,

bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind,

R¹ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom bedeutet oder die gleiche Bedeutung hat wie R¹,

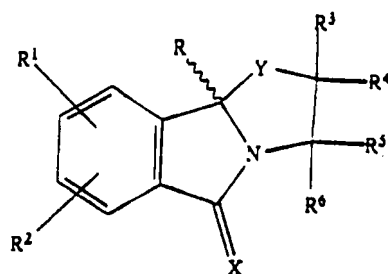
R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonyl bedeutet,

R⁴, R⁵, R⁶ die gleiche Bedeutung wie R³ haben, wobei die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

6. R- und S-Oxazolo[2,3-a]isoindol- und Imidazo[2,1-a]-

isoindol-Derivate der allgemeinen Formel I



(I),

in der

- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Iminogruppe =NH oder eine =N-C₁-C₅-Alkyliminogruppe sein kann,
- Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe NR⁷ sein kann, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Acylrest bedeutet,
- R ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-9 C-Atomen, der durch Phenyl substituiert sein kann, oder einen C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl- oder C₁-C₆-Alkylmercapto-C₁-C₆-alkylrest bedeutet, oder einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkenylmercapto, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₂-C₆-Alkynylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkyl-amino-carbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Benzyl-oxy, Phenylmercapto, Phenyl-oxy, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Azido, Formylamino, Carboxy oder Phenyl, oder

einen mono-, bi- oder tricyclischen carbocyclischen Ring mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit jeweils 5 oder 6 Ringatomen bedeutet und pro Ringsystem 1-4 bzw. 1-5 Heteroatome enthalten sein können, wobei die Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind,

R¹ ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-6 C-Atomen oder C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Sulfonamido, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Carboxy, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Phenyl oder Benzyloxy bedeutet,

R² die gleiche Bedeutung hat wie R¹, wobei die Reste R¹ und R² unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylmercapto, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder Di-C₁-C₆-alkylaminocarbonyl bedeutet,

R⁴, R⁵, R⁶ die gleiche Bedeutung wie R³ haben, wobei die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

sowie deren Tautomere, Diastereomere und physiologisch verträgliche Salze.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 5 oder 6 neben pharmakologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5 oder 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen oder von durch diese Infektionen verursachte Erkrankungen.
9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 5 oder 6 neben pharmazeutisch üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit den Träger- oder Hilfsstoffen vermischt und zu entsprechenden Darreichungsformen verarbeitet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP92/00558

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5 A61K 31/415 A61K 31/42 C07D 487/04 C07D 498/04 //(C07D 487/04 C07D 235:00 C07D 209:00)(C07D 498/04,263:00, 209:00)		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int.CL.5	A61K C07D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
X	US, A, 3334113 (W.J. HOULIHAN) 1 August 1967; see column 1, lines 1-15; column 6, structure Ia column 7, structure IIa; examples 2,3a,3b,9,9c; claims (cited in the application)	5,7,9
X	US, A, 3336306 (T.S. SULKOWSKI) 15 August 1967 see the whole document (cited in the application)	5,7,9
A	EP, A, 0121776 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES CO.,LTD) 17 October 1984; see in particular pages 21,22	6

<p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
5 June 1992 (05.06.92)	14 July 1992 (14.07.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200558
SA 57219

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 24/06/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3334113		US-A- 3408350	
		US-A- 3441572	29-04-69
		US-A- 3454592	08-07-69
		US-A- 3470180	30-09-69
		US-A- 3507863	21-04-70

US-A- 3336306		None	

EP-A- 0121776	17-10-84	JP-A- 59166502	19-09-84
		US-A- 4786416	22-11-88
		US-A- 4846968	11-07-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 92/00558

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. C1.5 A 61 K 31/415 A 61 K 31/42 C 07 D 487/04 C 07 D 498/04 //(C 07 D 487/04 C 07 D 235:00 C 07 D 209:00) (C 07 D 498/04, 263:00, 209:00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. C1.5	A 61 K C 07 D	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	US,A,3334113 (W.J. HOULIHAN) 1. August 1967, siehe Spalte 1, Zeilen 1-15; Spalte 6, Struktur Ia; Spalte 7, Struktur IIa; Beispiele 2,3a,3b,9,9c; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ----	5,7,9
X	US,A,3336306 (T.S. SULKOWSKI) 15. August 1967, siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) ----	5,7,9
A	EP,A,0121776 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD) 17. Oktober 1984, siehe insbesondere Seiten 21,22 -----	6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center;">05-06-1992</div>	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center;">14 JUL 1992</div>	
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">EUROPAISCHES PATENTAMT</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right;"> MISS T. TAZELAAR </div>	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9200558
SA 57219

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 24/06/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 3334113		US-A- 3408350	
		US-A- 3441572	29-04-69
		US-A- 3454592	08-07-69
		US-A- 3470180	30-09-69
		US-A- 3507863	21-04-70

US-A- 3336306		Keine	

EP-A- 0121776	17-10-84	JP-A- 59166502	19-09-84
		US-A- 4786416	22-11-88
		US-A- 4846968	11-07-89
